

(51)

Int. Cl. 2:

C 07 D 285-34

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 24 38 099 A1

(11)

Offenlegungsschrift 24 38 099

(21)

Aktenzeichen:

P 24 38 099.2

(22)

Anmeldetag:

8. 8. 74

(43)

Offenlegungstag:

19. 2. 76

(30)

Unionspriorität:

(32) (43) (31) —

(54)

Bezeichnung:

Substituierte Benzothiadiazinyl-carbamidsäureester, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel

(71)

Anmelder:

Bayer AG, 5090 Leverkusen

(72)

Erfinder:

Kölling, Heinrich, Dr., 5657 Haan; Thomas, Herbert, Dr., 5600 Wuppertal;
Widdig, Arno, Dr., 5071 Blecher; Wollweber, Hartmund, Dr.,
5600 Wuppertal

ORIGINAL INSPECTED

© 2. 76 609 808/986

16/90

BEST AVAILABLE COPY

Zentralbereich
Patente, Marken
und Lizenzen

Er/Hg
Ib (Pha)

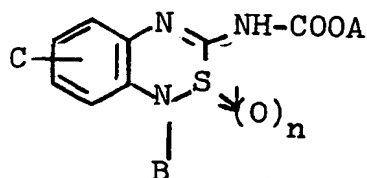
509 Leverkusen. Bayerwerk

7. AUG. 1974

Substituierte Benzothiadiazinyl-carbamidsäureester, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Gruppe substituierter 1H-2.1.4-Benzothiadiazinyl-carbamidsäureester, deren Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Anthelmintika.

Es ist bereits bekannt geworden, daß 1H-2.1.4-Benzothiadiazinyl-carbamidsäureester der Formel



in der

- A eine Alkyl- oder eine Allylgruppe und
- B Wasserstoff oder eine Acylgruppe bedeuten kann,
- n für 0 oder 1 und
- C für Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Trifluormethyl steht (siehe DT-OS 2 108 461) oder für Benzoyl oder Phenylsulfonyl steht (siehe DT-OS 2 215 733)

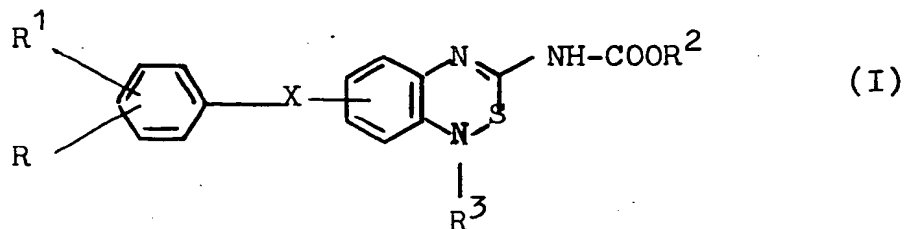
Le A 15 855

- 1 -

609808/0986

eine anthelmintische Wirkung aufweisen, die jedoch derjenigen der erfindungsgemäßen Verbindungen unterlegen ist.

Es wurde gefunden, daß die neuen substituierten 1H-2.1.4-Benzothiadiazinyl-carbamidsäureester der Formel



in welcher

R und R¹ gleich oder voneinander verschieden sein können und für

Wasserstoff,

gegebenenfalls substituiertes Alkyl,

Halogen,

Halogenalkyl,

gegebenenfalls substituiertes Alkoxy,

Nitro,

gegebenenfalls substituiertes Amino,

Cyan,

gegebenenfalls substituiertes Carbalkoxy stehen,

R² für gegebenenfalls substituiertes Alkyl,

gegebenenfalls substituiertes Alkenyl,

gegebenenfalls substituiertes Alkynyl,

R³ für Wasserstoff,

gegebenenfalls substituiertes Acyl,

gegebenenfalls substituiertes Carbalkoxy steht und

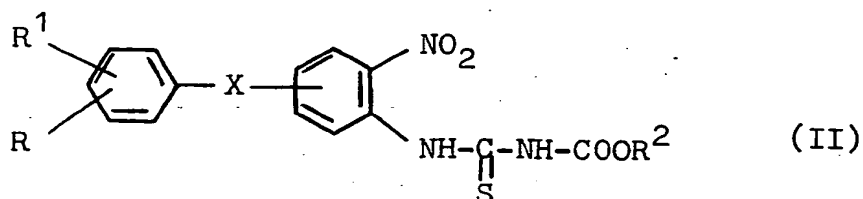
X für ein Sauerstoff-oder ein Schwefelatom steht

sehr gute anthelmintische Wirkung aufweisen. Darüber hinaus

sind die erfindungsgemäßen Verbindungen wirksam gegen Fungi und Milben.

Weiterhin wurde gefunden, daß man die substituierten 1H-2.1.4-Benzothiadiazinyl-carbamidsäureester der Formel I erhält, wenn man

a) ein o-Nitrophenylthioallophanat der Formel

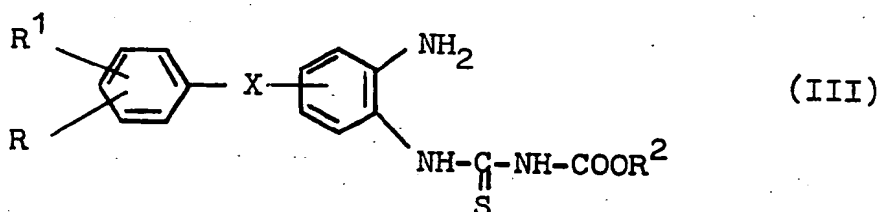


in der
R, R¹, R² und X die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit einem Alkalimetалldithionit in alkalischer Lösung reduziert,

oder wenn man

b) ein o-Aminophenylthioallophanat der Formel



in der
R, R¹, R² und X die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit einem geeigneten Oxidationsmittel umgesetzt,

Le A 15 855

- 3 -

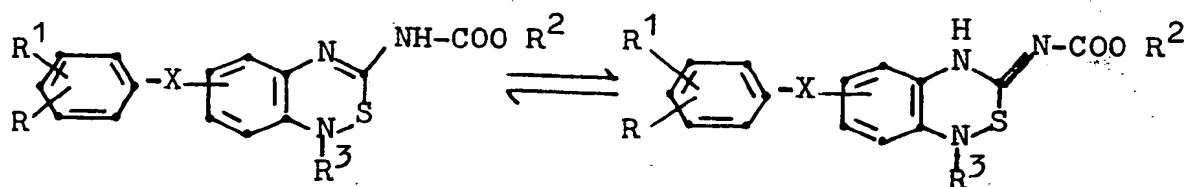
609808/0986

und gegebenenfalls die nach Verfahren a) und b) erhaltenen Verbindungen der Formel I, in der R^3 für Wasserstoff steht, mit acylierenden oder alkoxycarbonylierenden Agentien behandelt, und/oder gegebenenfalls die Verbindungen der Formel I in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen 1H-2.1.4-Benzothiadiazinyl-carbamidsäureester der Formel I eine erheblich höhere anthelmintische Wirkung als die aus dem Stand der Technik bekannten und eingangs erwähnten 1H-2.1.4-Benzothiadiazinyl-carbamidsäureester, welche in den deutschen Offenlegungsschriften 2 108 461 und 2 215 733 beschrieben werden.

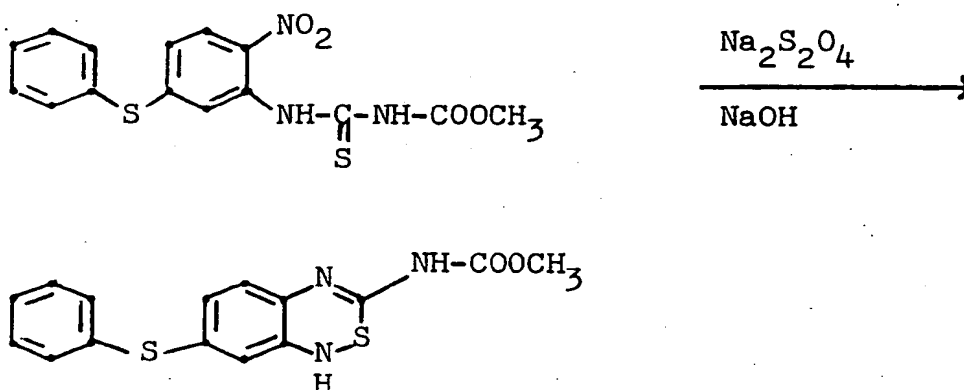
Die erfindungsgemäßen Stoffe stellen somit eine Bereicherung der Pharmazie dar.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können in tautomeren Formen vorliegen, wie an folgendem allgemeinen Beispiel gezeigt werden soll:

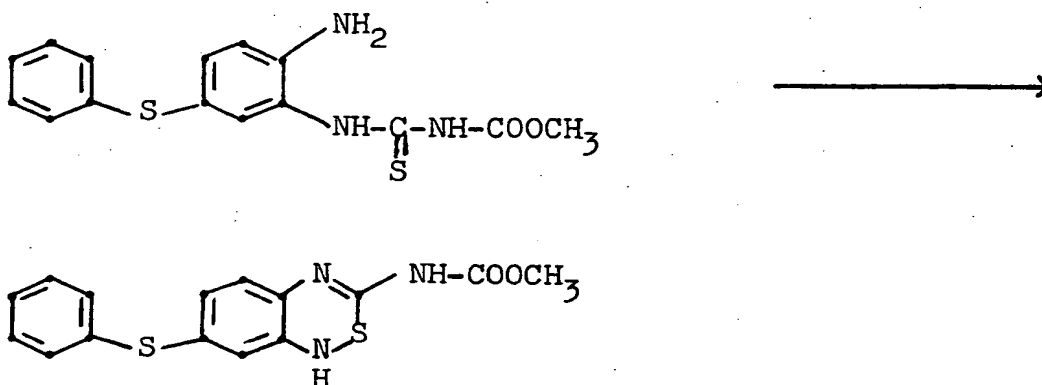


Im Anmeldungstext werden die jeweiligen Strukturformeln aus Gründen der Einheitlichkeit in allen Fällen gleichartig formuliert.

Verwendet man bei der Verfahrensvariante a) 4-[2-Nitro-5-(phenylthio)-phenyl]-3-thioallophansäuremethylester als Ausgangsmaterial, so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



Verwendet man bei der Verfahrensvariante b) 4-[2-Amino-5-(phenylthio)-phenyl]-3-thioallophanesäuremethylester als Ausgangsmaterial, so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



Als gegebenenfalls substituiertes Alkyl R , R^1 und R^2 in den Formeln I, II und III steht geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Methyl, Äthyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl genannt.

Als gegebenenfalls substituiertes Alkenyl R^2 in den Formeln I, II und III steht geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit vorzugsweise 2 bis 6, insbesondere 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Äthenyl,

Propenyl-(1), Propenyl-(2) und Butenyl-(3) genannt.

Als gegebenenfalls substituiertes Alkynyl R^2 in den Formeln I, II und III steht geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl mit vorzugsweise 2 bis 6, insbesondere 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Äthynyl, Priopinyl-(1), Propinyl-(2) und Butinyl-(3) genannt.

Als gegebenenfalls substituiertes Alkoxy R, R^1 in den Formeln I, II und III steht geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Methoxy, Äthoxy, n- und i-Propoxy und n-, i- und t-Butoxy genannt.

Als gegebenenfalls substituiertes Carbalkoxy R, R^1 und R^3 in den Formeln I, II und III steht geradkettiges oder verzweigtes Carbalkoxy mit vorzugsweise 2 bis 7, insbesondere 2 bis 5 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Carbomethoxy, Carboäthoxy, Carbo-n- und -i-propyloxy und Carbo-n-, -i- und -t-butyloxy genannt.

Halogenalkyl R und R^1 in den Formeln I, II und III enthält vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome und vorzugsweise 1 bis 5, insbesondere 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Halogenatome, wobei als Halogenatome vorzugsweise Fluor, Chlor und Brom, insbesondere Fluor und Chlor stehen. Beispielhaft seien Trifluormethyl, Chlor-di-fluormethyl, Brommethyl, 2,2,2-Trifluoräthyl und Pentafluoräthyl genannt.

Halogen R und R^1 in den Formeln I, II und III steht vorzugsweise für Chlor, Brom und Fluor.

Als gegebenenfalls substituiertes Acyl R^3 in den Formeln I, II und III steht geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit

vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft seien gegebenenfalls substituiertes Formyl, Acetyl, n-Propionyl, i-Propionyl, n-, i- und t-Butyryl genannt.

Die gegebenenfalls substituierten Reste R, R¹, R² und R³ in den Formeln I, II und III können einen oder mehrere, vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Substituenten tragen. Als Substituenten seien beispielhaft aufgeführt:

Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl; Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Äthoxy, n- und i-Propyloxy und n-, i- und t-Butyloxy; Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylthio, Äthylthio, n- und i-Propylthio und n-, i- und t-Butylthio; Halogenalkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise 1 bis 5, insbesondere 1 bis 3 Halogenatomen, wobei die Halogenatome gleich oder verschieden sind und als Halogenatome, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor, stehen, wie Trifluormethyl; Hydroxy; Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom und Jod, insbesondere Chlor und Brom; Cyano; Nitro; Amino; Monoalkyl- und Dialkylamino mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, wie Methylamino, Methyl-äthyl-amino, n- und i-Propylamino und Methyl-n-butylamino; Carboxyl; Carbalkoxy mit vorzugsweise 2 bis 4, insbesondere 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wie Carbomethoxy und Carboäthoxy; Alkylsulfonyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylsulfonyl und Äthylsulfonyl.

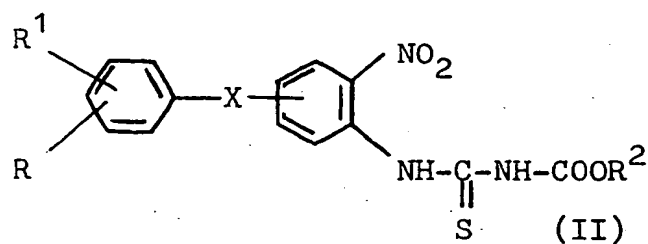
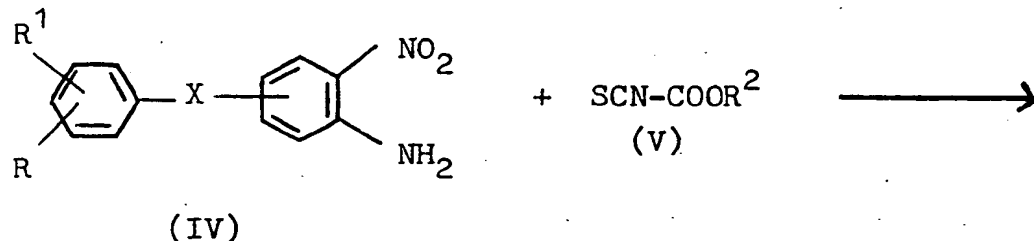
Die erfindungsgemäß verwendbaren o-Nitrophenylthioallophanate der Formel II sind zum größten Teil bisher noch nicht bekannt. Sie können durch Umsetzung von o-Nitrophenylanilinen (IV) mit

Le A 15 855

- 7 -

609808/0986

Alkoxycarbonylisothiocyanaten (V) hergestellt werden:



Dabei setzt man im allgemeinen 1 Mol der Verbindung IV mit 1 Mol der Verbindung V in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran, Äther, Benzol, Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C um.

Die Alkoxycarbonylisothiocyanate der Formel V sind durch Umsetzung von Chlorameisensäureestern mit Kaliumisothiocyanat leicht zugänglich.

Die erfindungsgemäß verwendbaren o-Aminophenylthioallophanate der Formel III sind zum größten Teil bisher noch nicht bekannt. Sie können aber leicht durch Reduktion der vorgenannten o-Nitrophenylthioallophanate mit geeigneten Reduktionsmitteln, beispielsweise Alkalimetallhydrogensulfid, wie Natriumhydrogensulfid oder mit Zinn-(II)-chlorid und Salzsäure hergestellt werden.

Bei den Reaktionsvarianten a) und b) kommen neben Wasser alle polaren organischen Lösungsmittel infrage. Vorzugsweise arbeitet man im wässrigen System.

Als Basen bei der Reaktionsvariante a) kommen vorzugsweise Alkalimetallhydroxide infrage, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid.

Die Reaktionstemperaturen der Reaktionsvarianten a) und b) können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei der Reaktionsvariante a) zwischen etwa 0 und etwa 100°C, vorzugsweise zwischen 10 und 30°C. Bei der Reaktionsvariante b) arbeitet man im allgemeinen zwischen etwa -30 und etwa +100°C, vorzugsweise zwischen -25 und +30°C.

Die Umsetzungen gemäß Reaktionsvarianten a) und b) können bei Normaldruck, aber auch bei überhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man aber bei Normaldruck.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens gemäß Variante a) setzt man auf 1 Mol Ausgangssubstanz der Formel II zirka 1 - 1,5 Mol Reduktionsmittel, vorzugsweise Natriumdithionit ein.

Bei der Durchführung der Reaktionsvariante b) setzt man auf 1 Mol Ausgangssubstanz zirka 1 Mol Oxidationsmittel ein. Vorzugsweise dienen als Oxidationsmittel Halogen, beispielsweise Chlor und Brom, N-Halogenverbindungen, beispielsweise N-Halogencarbonsäureamide, N-Halogendicarbonsäureamide, Peroxide, wie Natriumperoxid oder Kaliumperoxid, sauerstoffhaltige Halogensäuren, wie Perchlorsäure, Chlorsäure, Perjodsäure oder Chromsäure.

Bezüglich der neuen Wirkstoffe sei auf die in den Beispielen 1 bis 4 auf den Seiten 16 bis 27 aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel I verwiesen.

Le A 15 855

- 9 -

609808/0986

Im einzelnen zeigen die erfindungsgemäß dargestellten Verbindungen beispielsweise eine überraschend gute und breite Wirkung gegen folgende Nematoden und Cestoden:

1. Hakenwürmer (z.B. *Bunostomum trigonocephalum*, *Uncinaria stenocephala*).
2. Trichostrongyliden (z.B. *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Ostertagia circumcincta*, *Nippostrongylus muris*, *Cooperia curticei*)
3. Strongyliden (z.B. *Oesophagostomum columbianum*)
4. Rhabditiden (z.B. *Strongyloides ratti*)
5. Spulwürmer (z.B. *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*, *Ascaris suum*)
6. Madenwürmer (z.B. *Aspiculuris tetraptera*)
7. Heterakiden (z.B. *Heterakis spumosa*)
8. Peitschenwürmer (z.B. *Trichuris muris*)
9. Filarien (z.B. *Litomosoides carinii*, *Dipetalonema witei*)
10. Bandwürmer (z.B. *Taenia pisiformis*, *Hymenolepis nana*)

Die Wirkung wurde im Tierversuch nach oraler und parenteraler Applikation bei stark mit Parasiten befallenen Versuchstieren geprüft. Die angewendeten Dosierungen wurden sehr gut von den Versuchstieren vertragen.

Die neuen Wirkstoffe können als Anthelmintika sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin verwendet werden.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen übergeführt werden.

Le A 15 855

- 10 -

609808/0986

Die neuen Verbindungen können entweder als solche oder aber in Kombination mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern zur Anwendung gelangen. Als Darreichungsformen in Kombination mit verschiedenen inerten Trägern kommen Tabletten, Kapseln, Granulate, wäßrige Suspensionen, injizierbare Lösungen, Emulsionen und Suspensionen, Elixiere, Sirup, Pasten und dergleichen in Betracht. Derartige Träger umfassen feste Verdünnungsmittel oder Füllstoffe, ein steriles, wäßriges Medium sowie verschiedene nicht toxische organische Lösungsmittel und dergleichen. Selbstverständlich können die für eine orale Verabreichung in Betracht kommenden Tabletten und dergleichen mit Süßstoffzusatz und ähnlichem versehen werden. Die therapeutisch wirksame Verbindung soll im vorgenannten Fall in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den oben genannten Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden in bekannter Weise hergestellt, z.B. durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Als Hilfsstoffe seien beispielhaft aufgeführt: Wasser, nicht toxische organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z.B. Erdnuß-/Sesamöl), Alkohole (z.B. Äthylalkohol, Glycerin), Glykole (z.B. Propylenglykol, Polyäthylenglykol) und Wasser; feste Trägerstoffe, wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaolinge, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische

Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z.B. Roh-, Milch- und Traubenzucker); Emulgiermittel, wie nicht ionogene und anionische Emulgatoren (z.B. Polyoxyäthylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyäthylen-Fettalkohol-Aether, Alkylsulfonate und Arylsulfonate), Dispergiermittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyrinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat).

Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat, zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen, enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum, zum Tablettieren mitverwendet werden.

Im Falle wässriger Suspensionen und/oder Elixieren, die für orale Anwendungen gedacht sind, können die Wirkstoffe außer mit den oben genannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Die Wirkstoffe können in Kapseln, Tabletten, Pastillen, Dragees, Ampullen usw. auch in Form von Dosierungseinheiten enthalten sein, wobei jede Dosierungseinheit so angepaßt ist, daß sie eine einzelne Dosis des aktiven Bestandteils liefert.

Die neuen Verbindungen können in den Formulierungen auch in Mischungen mit anderen bekannten Wirkstoffen vorliegen.

Die neuen Wirkstoffe können in üblicher Weise angewendet werden. Die Applikation erfolgt vorzugsweise oral, eine parenterale, insbesondere subkutane, aber auch eine dermale Applikation sind jedoch ebenfalls möglich.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 1 bis etwa 100 mg der neuen Verbindungen je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Versuchstieres bzw. der Art des Applikationsweges, aber auch aufgrund der Tierart und deren individuellem Verhalten gegenüber dem Medikament bzw. der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Fall der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehrere Einzelgaben über den Tag zu verteilen. Für die Applikation in der Human- und Veterinärmedizin ist der gleiche Dosierungsspielraum vorgesehen. Sinngemäß gelten auch die weiteren obigen Ausführungen.

Die anthelmintische Wirkung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe sei anhand der folgenden Anwendungsbeispiele erläutert.

Beispiel A

Magen- und Darmwurm-Test / Schaf

Experimentell mit *Haemonchus contortus* oder *Trichostrongylus colubriformis* infizierte Schafe wurden nach Ablauf der Präpatenzzeit der Parasiten behandelt.

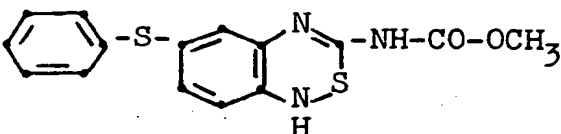
Die Wirkstoffmenge wurde als reiner Wirkstoff in Gelatine-kapseln oral appliziert.

Der Wirkungsgrad wird dadurch bestimmt, daß man die mit dem Kot ausgeschiedenen Wurmeier vor und nach der Behandlung quantitativ auszählt.

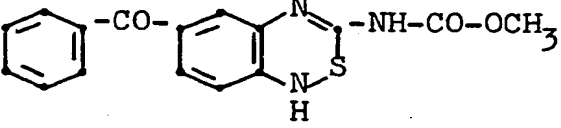
Ein völliges Sistieren der Eiausscheidung nach der Behandlung bedeutet, daß die Würmer abgetrieben wurden und so geschädigt sind, daß sie keine Eier mehr produzieren können (Dosis effectiva).

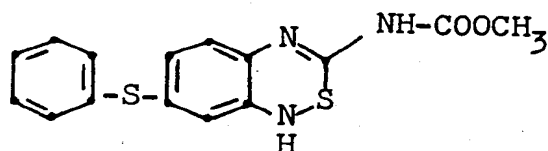
In den Tabellen wird neben der Formel des Wirkstoffs die bekämpfte Parasitenart sowie die minimale wirksame Dosis in mg Wirkstoff pro kg Körpergewicht angegeben, bei der 90 % der Würmer abgetrieben worden sind ("Dosis effectiva minima (Red. 90 %) in mg/kg").

Tabelle 1 (zu Beispiel A)

| Erfindungsgemäßer Wirkstoff | Parasit | Dosis efectiva minima (Red. 90%) in mg/kg |
|---|-----------------------|---|
|  | Haemonchus cont. | 5 |
| | Trichostrong. col. | 2,5 |

Bekanntes Präparat zum Vergleich (bekannt aus DT-OS 2 215 733):

| | | |
|---|-----------------------|----|
|  | Haemonchus cont. | 10 |
| | Trichostrong. col. | 5 |

Beispiel 1

N-[7-Phenylthio-1H-2.1.4-benzothiadiazinyl-3]-carbamid-säuremethylester

Zu 21,8 g (0,06 Mol) 4-[2-Nitro-5-(phenylthio)-phenyl]-3-thioallophansäure-methylester fügt man unter Durchleiten von Stickstoff 9,6 g (0,24 Mol) Natriumhydroxid, gelöst in 300 ml Wasser. Dann trägt man 27 g (0,155 Mol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ in 8 Minuten bei 20 - 24° C ein, rührt 10 Minuten nach, filtriert das ausgefallene Reaktionsprodukt ab und wäscht es mit Wasser und Essigester.

Rohausbeute: 22 g N-[7-Phenylthio-1H-2.1.4-benzothiadiazinyl-3]-carbamidsäuremethylester, Fp. 143°C.

Der als Ausgangsmaterial verwendete 4-[2-Nitro-5-(phenylthio)-phenyl]-3-thioallophansäuremethylester wird durch Umsetzung von Isothiocyanat-ameisensäuremethylester hergestellt aus 0,31 Mol Chlorameisensäuremethylester, 0,31 Mol KSCN und 61,5 g (0,24 Mol) 2-Nitro-5-phenylthio-anilin in einer Menge von 53,4 g, Fp. 141°C (umgelöst aus Isopropanol) erhalten.

Beispiel 2

Zu einer Lösung von 33,3 g (0,1 Mol) 4-[2-Amino-5-(phenylthio)-phenyl]-3-thioallophansäuremethylester in 600 ml Chloroform fügt man bei -20°C 12,9 g (0,1 Mol) N-Chlorsuccinimid, gelöst in 100 ml Chloroform, hinzu und rührt 20 Minuten nach. Man wäscht anschließend mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser,

dampft im Vakuum ein und erhält die in Beispiel 1 beschriebene Verbindung in einer Menge von 18 g.

Der als Ausgangsmaterial verwendete 4- $\bar{\text{L}}$ -2-Amino-5-(phenylthio)-phenyl-7-3-thioallophansäuremethylester wird durch Reduktion des 4- $\bar{\text{L}}$ -2-Nitro-5-phenylthio-7-3-thioallophansäuremethylesters mit Natriumhydrosulfid, in Dimethylformamid als Lösungsmittel, erhalten.

Beispiel 3

N- $\bar{\text{L}}$ -1-Acetyl-7-phenylthio-1H-2.1.4-benzothiadiazinyl-3-7-carbamidsäuremethylester

20 g des in Beispiel 1 oder 2 erhaltenen N- $\bar{\text{L}}$ -7-Phenylthio-1H-2.1.4-benzothiadiazinyl-3-7-carbamidsäuremethylesters werden in 150 ml Acetanhydrid 1 Stunde auf 90°C erhitzt. Nach dem Abkühlen engt man ein und filtriert das Reaktionsprodukt ab und wäscht es mit wenig Essigsäuremethylester nach. Ausbeute 18 g N- $\bar{\text{L}}$ -1-Acetyl-7-phenylthio-1H-2.1.4-benzothiadiazinyl-3-7-carbamidsäuremethylester.

In entsprechender Arbeitsweise erhält man mit einem Äquivalent Methoxyacetylchlorid und einem Äquivalent Pyridin in Chloroformlösung den N- $\bar{\text{L}}$ -1-Methoxyacetyl-7-phenylthio-1H-2.1.4-benzothiadiazinyl-3-7-carbamidsäuremethylester; Ausbeute 19,5 g.

In entsprechender Arbeitsweise erhält man mit einem Äquivalent Chlorameisensäuremethylester und einem Äquivalent Pyridin den N- $\bar{\text{L}}$ -1-Methoxycarbonyl-7-phenylthio-1H-2.1.4-benzothiadiazinyl-3-7-carbamidsäuremethylester; Ausbeute 17,3 g.

Beispiel 4

Nach den in den Beispielen 1 und 3 beschriebenen Methoden erhält man aus 4- $\bar{\text{L}}$ -2-Nitro-phenyl-7-3-thioallophansäurederivaten folgende Benzothiadiazine:

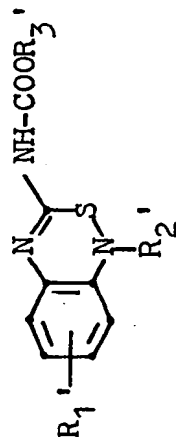
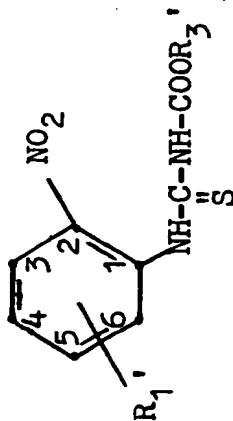
Le A 15 855

- 17 -

609808/0986

Ausgangsstoffe

Erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen



| R ₁ ' | R ₂ ' | R ₃ ' | R ₁ ' | R ₂ ' | R ₃ ' |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|---|--|-------------------------------------|
| 5-C ₆ H ₅ S | CH ₃ | CH ₃ | 7-C ₆ H ₅ S | COC ₂ H ₅ | CH ₃ |
| 5-C ₆ H ₅ S | CH ₃ | CH ₃ | 7-C ₆ H ₅ S | COC ₆ H ₅ | CH ₃ |
| 5-C ₆ H ₅ S | CH ₃ | CH ₃ | 7-C ₆ H ₅ S | COCH ₂ OC ₆ H ₅ | CH ₃ |
| 5-C ₆ H ₅ S | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | 7-C ₆ H ₅ S | H | C ₂ H ₅ |
| 5-C ₆ H ₅ S | C ₃ H ₇ | C ₃ H ₇ | 7-C ₆ H ₅ S | H | C ₃ H ₇ |
| 5-C ₆ H ₅ S | CH ₂ -CH=CH ₂ | CH ₂ -CH=CH ₂ | 7-C ₆ H ₅ S | H | CH ₂ -CH=CH ₂ |
| 5-C ₆ H ₅ S | CH ₂ -C≡CH | CH ₂ -C≡CH | 7-C ₆ H ₅ S | H | CH ₂ -C≡CH |
| 5-(3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | CH ₃ | 7-(3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 5-(4-Cl-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | CH ₃ | 7-(4-Cl-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 5-(4-CH ₃ -C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | CH ₃ | 7-(4-CH ₃ -C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 5-(3-CH ₃ -C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | CH ₃ | 7-(3-CH ₃ -C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 5-(2-CH ₃ -C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | CH ₃ | 7-(2-CH ₃ -C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |

2438099

Erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen

| Ausgangsstoffe | R ₁ ' | R ₂ ' | R ₃ ' | R ₁ ' | R ₂ ' | R ₃ ' |
|---|---|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 5-(3-Cl-C ₆ H ₄ S) | 7-(3-Cl-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ | | | CH ₃ |
| 5-(2-Cl-C ₆ H ₄ S) | 7-(2-Cl-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ | | | CH ₃ |
| 5-(4-Br-C ₆ H ₄ S) | 7-(4-Br-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ | | | CH ₃ |
| 5-(3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ S) | 7-(3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ S) | H | CH ₃ | | | CH ₃ |
| 5-(4-C ₄ H ₉ -C ₆ H ₄ S) | 7-(4-C ₄ H ₉ -C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ | | | CH ₃ |
| 5-(4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ S) | 7-(4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ | | | CH ₃ |
| 5- $\overline{3,5}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{S}$ | 7- $\overline{3,5}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{S}$ | H | CH ₃ | | | CH ₃ |
| 5- $\overline{2,4}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{S}$ | 7- $\overline{2,4}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{S}$ | H | CH ₃ | | | CH ₃ |
| 5-(3-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄ S) | 7-(3-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ | | | CH ₃ |
| 5-(4-CH ₃ -CONH-C ₆ H ₄ S) | 7-(4-CH ₃ -CONH-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ | | | CH ₃ |
| 5-(4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ S) | 7-(4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ | | | CH ₃ |
| 5-(4-CH ₃ S-C ₆ H ₄ S) | 7-(4-CH ₃ S-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ | | | CH ₃ |
| 5-(3-CF ₃ -C ₆ H ₄ S) | 7-(3-CF ₃ -C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ | | | CH ₃ |
| 5-(4-F-C ₆ H ₄ S) | 7-(4-F-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ | | | CH ₃ |

Ausgangsstoffe Erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen

| R_1' | R_3' | R_1' | R_2' | R_3' |
|--|-------------------------------------|--|--|-------------------------------------|
| 5-(4-(CH ₃) ₃ -C-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 7-(4-(CH ₃) ₃ -C-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 5-(4-CH ₃ -CO-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 7-(4-CH ₃ -CO-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 5-(3-CH ₃ -CO-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 7-(3-CH ₃ -CO-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 5-(3-C ₄ H ₇ -CO-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 7-(3-C ₄ H ₇ -CO-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 5-(4-H ₃ COCONH-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 7-(4-H ₃ COCONH-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 5-(4-CN-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 7-(4-CN-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 5-(3-CN-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 7-(3-CN-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 4-C ₆ H ₅ S | CH ₃ | 6-C ₆ H ₅ S | H | CH ₃ |
| 4-C ₆ H ₅ S | CH ₃ | 6-C ₆ H ₅ S | COC ₂ H ₅ | CH ₃ |
| 4-C ₆ H ₅ S | CH ₃ | 6-C ₆ H ₅ S | COC ₆ H ₅ | CH ₃ |
| 4-C ₆ H ₅ S | CH ₃ | 6-C ₆ H ₅ S | COCH ₂ OC ₆ H ₅ | CH ₃ |
| 4-C ₆ H ₅ S | C ₂ H ₅ | 6-C ₆ H ₅ S | H | C ₂ H ₅ |
| 4-C ₆ H ₅ S | C ₃ H ₇ | 6-C ₆ H ₅ S | H | C ₃ H ₇ |
| 4-C ₆ H ₅ S | CH ₂ -CH=CH ₂ | 6-C ₆ H ₅ S | H | CH ₂ -CH=CH ₂ |
| 4-C ₆ H ₅ S | CH ₂ -C≡CH | 6-C ₆ H ₅ S | H | CH ₂ -C≡CH |
| 4-(3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 6-(3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |

Ausgangsstoffe Erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen

| R ₁ ' | R ₃ ' | R ₁ ' | R ₂ ' | R ₃ ' |
|--|------------------|--|------------------|------------------|
| 4-(4-Cl-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 6-(4-Cl-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 4-(4-CH ₃ -C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 6-(4-CH ₃ -C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 4-(3-CH ₃ -C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 6-(3-CH ₃ -C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 4-(2-CH ₃ -C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 6-(2-CH ₃ -C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 4-(3-Cl-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 6-(3-Cl-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 4-(2-Cl-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 6-(2-Cl-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 4-(4-Br-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 6-(4-Br-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 4-(3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ S) | CH ₃ | 6-(3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ S) | H | CH ₃ |
| 4-(4-C ₄ H ₉ -C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 6-(4-C ₄ H ₉ -C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 4-(4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 6-(4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 4-[3,5(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ S] | CH ₃ | 6-[3,5(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ S] | H | CH ₃ |
| 4-[2,4(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ S] | CH ₃ | 6-[2,4(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ S] | H | CH ₃ |
| 4-(3-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 6-(3-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 4-(4-CH ₃ -CONH-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 6-(4-CH ₃ -CONH-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |

| Ausgangsstoffe | | Erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen | | |
|---|------------------|---|---------------------------------|------------------|
| R ₁ ' | R ₃ ' | R ₁ ' | R ₂ ' | R ₃ ' |
| 4-(4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 6-(4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 4-(4-CH ₃ S-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 6-(4-CH ₃ S-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 4-(3-CF ₃ -C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 6-(3-CF ₃ -C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 4-(4-F-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 6-(4-F-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 4-(4-(CH ₃) ₃ C-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 6-(4-(CH ₃) ₃ C-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 4-(4-CH ₃ CO-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 6-(4-CH ₃ CO-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 4-(3-CH ₃ CO-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 6-(3-CH ₃ CO-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 4-(3-C ₄ H ₇ -CO-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 6-(3-C ₄ H ₇ -CO-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 4-(4-H ₃ COCONH-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 6-(4-H ₃ COCONH-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 4-(4-CN-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 6-(4-CN-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 4-(3-CN-C ₆ H ₄ S) | CH ₃ | 6-(3-CN-C ₆ H ₄ S) | H | CH ₃ |
| 5-C ₆ H ₅ O | CH ₃ | 7-C ₆ H ₅ O | COOCH ₃ | CH ₃ |
| 5-C ₆ H ₅ O | CH ₃ | 7-C ₆ H ₅ O | COC ₂ H ₅ | CH ₃ |
| 5-C ₆ H ₅ O | CH ₃ | 7-C ₆ H ₅ O | H | CH ₃ |

22

2438099

F. 145°C

| Ausgangsstoffe | | Erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen | | |
|--|-------------------------------------|--|--|-------------------------------------|
| R ₁ ' | R ₃ ' | R ₁ ' | R ₂ ' | R ₃ ' |
| 5-C ₆ H ₅ O | CH ₃ | 7-C ₆ H ₅ O | COC ₆ H ₅ | CH ₃ |
| 5-C ₆ H ₅ O | CH ₃ | 7-C ₆ H ₅ O | COCH ₂ OC ₆ H ₅ | CH ₃ |
| 5-C ₆ H ₅ O | C ₂ H ₅ | 7-C ₆ H ₅ O | H | C ₂ H ₅ |
| 5-C ₆ H ₅ O | C ₃ H ₇ | 7-C ₆ H ₅ O | H | C ₃ H ₇ |
| 5-C ₆ H ₅ O | CH ₂ -CH=CH ₂ | 7-C ₆ H ₅ O | H | CH ₂ -CH=CH ₂ |
| 5-C ₆ H ₅ O | CH ₂ -C≡CH | 7-C ₆ H ₅ O | H | CH ₂ -C≡CH |
| 5-(3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 7-(3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 5-(4-Cl-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 7-(4-Cl-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 5-(4-CH ₃ -C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 7-(4-CH ₃ -C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 5-(3-CH ₃ -C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 7-(3-CH ₃ -C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 5-(2-CH ₃ -C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 7-(2-CH ₃ -C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 5-(3-Cl-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 7-(3-Cl-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 5-(2-Cl-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 7-(2-Cl-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 5-(4-Br-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 7-(4-Br-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 5-(3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ O) | CH ₃ | 7-(3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ O) | H | CH ₃ |

2438099

23

609808/0986

Le A 15 855

Ausgangsstoffe

Erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen

| R_1' | R_3' | R_1' | R_2' | R_3' |
|---|-----------------|---|--------|-----------------|
| 5-(4-C ₄ H ₉ -C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 7-(4-C ₄ H ₉ -C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 5-(4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 7-(4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 5- $\text{--}\text{[3,5(CH}_3\text{)}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{O]--}$ | CH ₃ | 7- $\text{--}\text{[3,5(CH}_3\text{)}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{O]--}$ | H | CH ₃ |
| 5- $\text{--}\text{[2,4(CH}_3\text{)}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{O]--}$ | CH ₃ | 7- $\text{--}\text{[2,4(CH}_3\text{)}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{O]--}$ | H | CH ₃ |
| 5-(3-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 7-(3-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 5-(4-CH ₃ -CONH-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 7-(4-CH ₃ -CONH-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 5-(4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 7-(4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 5-(4-CH ₃ S-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 7-(4-CH ₃ S-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 5-(3-CF ₃ -C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 7-(3-CF ₃ -C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 5-(4-F-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 7-(4-F-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 5-(4-(CH ₃) ₃ C-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 7-(4-(CH ₃) ₃ C-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 5-(4-CH ₃ CO-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 7-(4-CH ₃ CO-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 5-(3-CH ₃ CO-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 7-(3-CH ₃ CO-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 5-(3-C ₄ H ₇ -CO-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 7-(3-C ₄ H ₇ -CO-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 5-(4-H ₃ COCONH-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 7-(4-H ₃ COCONH-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |

- 24 -

809808/0986

24

2438099

| Le | Ausgangsstoffe | Erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen | | | |
|------|---|---|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | | R ₁ ' | R ₂ ' | R ₃ ' | R ₃ ' |
| A 15 | 5-(4-CN-C ₆ H ₄ O) | 7-(4-CN-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ | CH ₃ |
| 855 | 5-(3-CN-C ₆ H ₄ O) | 7-(3-CN-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ | CH ₃ |
| | 4-C ₆ H ₅ O | 6-C ₆ H ₅ O | H | CH ₃ | CH ₃ |
| | 4-C ₆ H ₅ O | 6-C ₆ H ₅ O | COC ₂ H ₅ | CH ₃ | CH ₃ |
| | 4-C ₆ H ₅ O | 6-C ₆ H ₅ O | COC ₆ H ₅ | CH ₃ | CH ₃ |
| | 4-C ₆ H ₅ O | 6-C ₆ H ₅ O | COCH ₂ OC ₆ H ₅ | CH ₃ | CH ₃ |
| | 4-C ₆ H ₅ O | 6-C ₆ H ₅ O | H | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ |
| 25 | 4-C ₆ H ₅ O | 6-C ₆ H ₅ O | H | C ₃ H ₇ | C ₃ H ₇ |
| | 4-C ₆ H ₅ O | 6-C ₆ H ₅ O | H | CH ₂ -CH=CH ₂ | CH ₂ -CH=CH ₂ |
| | 4-C ₆ H ₅ O | 6-C ₆ H ₅ O | H | CH ₂ -C≡CH | CH ₂ -C≡CH |
| | 4-(3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ O) | 6-(3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ | CH ₃ |
| | 4-(4-Cl-C ₆ H ₄ O) | 6-(4-Cl-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ | CH ₃ |
| | 4-(4-CH ₃ -C ₆ H ₄ O) | 6-(4-CH ₃ -C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ | CH ₃ |
| | 4-(3-CH ₃ -C ₆ H ₄ O) | 6-(3-CH ₃ -C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ | CH ₃ |

25

2438099

609808/0986

Le A 15 855

Ausgangsstoffe Erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen

| R ₁ ' | R ₃ ' | R ₁ ' | R ₂ ' | R ₃ ' |
|---|------------------|---|------------------|------------------|
| 4-(2-CH ₃ -C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 6-(2-CH ₃ -C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 4-(3-Cl-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 6-(3-Cl-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 4-(2-Cl-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 6-(2-Cl-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 4-(4-Br-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 6-(4-Br-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 4-(3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ O) | CH ₃ | 6-(3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ O) | H | CH ₃ |
| 4-(4-C ₄ H ₉ -C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 6-(4-C ₄ H ₉ -C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 4-(4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 6-(4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 4- $\overline{\text{L}}^{3,5}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{O}$ | CH ₃ | 6- $\overline{\text{L}}^{3,5}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{O}$ | H | CH ₃ |
| 4- $\overline{\text{L}}^{2,4}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{O}$ | CH ₃ | 6- $\overline{\text{L}}^{2,4}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{O}$ | H | CH ₃ |
| 4-(3-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 6-(3-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 4-(4-CH ₃ -CONH-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 6-(4-CH ₃ -CONH-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 4-(4-CH ₃ -C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 6-(4-CH ₃ -C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 4-(4-CH ₃ S-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 6-(4-CH ₃ S-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 4-(3-CF ₃ -C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 6-(3-CF ₃ -C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 4-(4-F-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 6-(4-F-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 4-(4-(CH ₃) ₃ C-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 6-(4-(CH ₃) ₃ C-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |

Erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen.

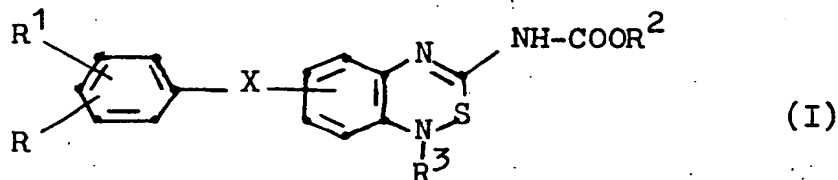
| Ausgangsstoffe | R ₁ ' | R ₃ ' | R ₁ ' | R ₂ ' | R ₃ ' |
|---|---|------------------|---|------------------|------------------|
| 4-(4-CH ₃ CO-C ₆ H ₄ O) | 4-(4-CH ₃ CO-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 6-(4-CH ₃ CO-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 4-(3-CH ₃ CO-C ₆ H ₄ O) | 4-(3-CH ₃ CO-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 6-(3-CH ₃ CO-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 4-(3-C ₄ H ₇ -CO-C ₆ H ₄ O) | 4-(3-C ₄ H ₇ -CO-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 6-(3-C ₄ H ₇ -CO-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 4-(4-H ₃ COCONH-C ₆ H ₄ O) | 4-(4-H ₃ COCONH-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 6-(4-H ₃ COCONH-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 4-(4-CN-C ₆ H ₄ O) | 4-(4-CN-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 6-(4-CN-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |
| 4-(3-CN-C ₆ H ₄ O) | 4-(3-CN-C ₆ H ₄ O) | CH ₃ | 6-(3-CN-C ₆ H ₄ O) | H | CH ₃ |

Le A 15 855

- 27 -

609808/0986

1.) 1H-2.1.4-Benzothiazinyl-carbamidsäureester der Formel



in welcher

R und R¹ gleich oder voneinander verschieden sein können und für

Wasserstoff,

gegebenenfalls substituiertes Alkyl,

Halogen,

Halogenalkyl,

gegebenenfalls substituiertes Alkoxy,

Nitro,

gegebenenfalls substituiertes Amino,

Cyan,

gegebenenfalls substituiertes Carbalkoxy stehen,

R² für gegebenenfalls substituiertes Alkyl,

gegebenenfalls substituiertes Alkenyl,

R³ gegebenenfalls substituiertes Alkynyl,

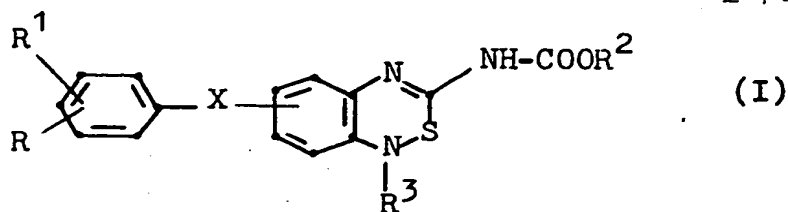
für Wasserstoff,

gegebenenfalls substituiertes Acyl,

gegebenenfalls substituiertes Carbalkoxy, und

X für ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom steht.

2.) Verfahren zur Herstellung von 1H-2.1.4-Benzothiazinyl-carbamidsäureestern der Formel



in welcher

R und R¹ gleich oder voneinander verschieden sein können und für

Wasserstoff,

gegebenenfalls substituiertes Alkyl,

Halogen,

Halogenalkyl,

gegebenenfalls substituiertes Alkoxy,

Nitro,

gegebenenfalls substituiertes Amino,

Cyan,

gegebenenfalls substituiertes Carbalkoxy stehen,

R² für gegebenfalls substituiertes Alkyl,

gegebenenfalls substituiertes Alkenyl,

gegebenenfalls substituiertes Alkinyl,

R³ für Wasserstoff,

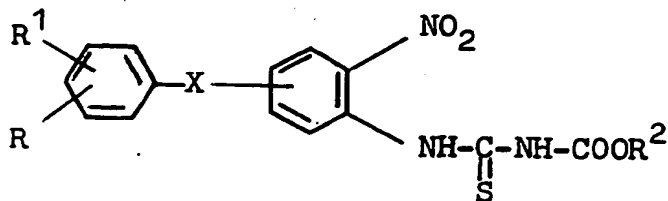
gegebenenfalls substituiertes Acyl,

gegebenenfalls substituiertes Carbalkoxy und

X für ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom steht.

dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Nitrophenylthioallophanate der Formel



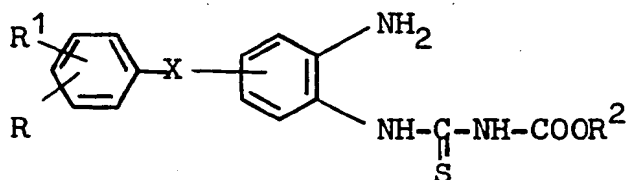
in welcher

R , R^1 , R^2 und X die oben angegebene Bedeutung haben,

mit einem Alkalimetalldithionit in alkalischer Lösung reduziert,

oder

b) o-Aminophenylthioallophanate der Formel



in welcher

R , R^1 , R^2 und X die oben angegebene Bedeutung haben,

mit einem geeigneten Oxidationsmittel umgesetzt und

gegebenenfalls die nach Verfahrensvariante a) und b) erhaltenen Verbindungen der Formel I, in der R^3 für Wasserstoff steht, mit acylierenden oder carbalkoxylierenden Agentien behandelt und/oder gegebenenfalls Verbindungen der Formel I in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt.

- 3.) Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem 1-H-2.1.4-Benzothiazinyl-carbamidsäure-ester gemäß Anspruch 1.
- 4.) Verfahren zur Herstellung von anthelmintischen Mitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man 1H-2.1.4-Benzothiazinyl-carbamidsäureester gemäß Anspruch 1 mit inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen vermischt.

Le A 15 855

- 30 -

609808/0986

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.